



TITLE:

Smarcal1 promotes double-strand-break repair by nonhomologous end-joining(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Shamima, Keka Islam

CITATION:

Shamima, Keka Islam. Smarcal1 promotes double-strand-break repair by nonhomologous end-joining. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-01-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19401>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	Shamima Keka Islam
論文題目	Smarcal1 promotes double-strand-break repair by nonhomologous end-joining (Smarcal1 は非相同末端結合による DNA 二重鎖切断修復を促進する)		
(論文内容の要旨)			
<p>Smarcal1 is a SWI/SNF-family protein with an ATPase domain involved in DNA-annealing activities and a binding site for the RPA single-strand-DNA-binding protein. Although the role played by Smarcal1 in the maintenance of replication forks has been established, it remains unknown whether Smarcal1 contributes to genomic-DNA maintenance outside of the S phase. In this study, the SMARCAL1 gene has been disrupted in both the chicken DT40 and the human TK6 B cell lines. The resulting <i>SMARCAL1</i>^{-/-} clones exhibited sensitivity to chemotherapeutic topoisomerase 2 inhibitors, just as nonhomologous end-joining (NHEJ) null-deficient cells do. <i>SMARCAL1</i>^{-/-} cells also exhibited an increase in radiosensitivity in the G1 phase. Moreover, the loss of Smarcal1 in NHEJ null-deficient cells does not further increase their radiosensitivity. These results demonstrate that Smarcal1 is required for efficient NHEJ-mediated DSB repair. Both inactivation of the ATPase domain and deletion of the RPA-binding site cause the same phenotype as does null-mutation of Smarcal1, suggesting that Smarcal1 enhances NHEJ, presumably by interacting with RPA at unwound single-strand sequences and then facilitating annealing at DSB ends. <i>SMARCAL1</i>^{-/-} cells showed a poor accumulation of Ku70/DNA-PKcs and XRCC4 at DNA-damage sites. Thus, it is proposed that Smarcal1 maintains the duplex status of DSBs to ensure proper recruitment of NHEJ factors to DSB sites.</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>シムケ症は、1971 年に Schimke らにより最初に報告された常染色体性劣性遺伝性多臓器障害であり、その臨床症状は、T リンパ細胞欠損を示す免疫不全ほか、多岐にわたる。2002 年に SMARCAL1 遺伝子がシムケ症の原因遺伝子の一つであることが明らかになった。それ以降、SMARCAL1 蛋白質の機能解析により Smacal1 蛋白質が DNA 複製フォークの安定化に機能していることが明らかになった。しかしシムケ症がなぜ T リンパ細胞の欠損を含む免疫不全を示すかは不明であった。</p> <p>本研究では、ニワトリ DT40 とヒト B 細胞、TK6 を用いて Smarcal1 の DNA 損傷応答における Smarcal1 蛋白質の機能解析を行った。DT40、TK6 細胞ともに SMARCAL1-/-細胞では DNA 二重鎖切断を引き起こす抗がん剤(エトポシドや ICRF193)に感受性を示すことが分かった。非相同末端結合欠損細胞はエトポシドや ICRF193 に超感受性を示すことから、上記の結果は MARCAL1-/-細胞は非相同末端結合経路に異常があることを示唆している。さらに MARCAL1-/-細胞において、非相同末端結合経路に必須な因子(XRCC4, Ku70, DNA-PKcs)の DNA 二重鎖切断末端への結合が有意に低下していることを明らかにした。これらの結果は、シムケ症が示す免疫不全発症のメカニズムの一端を説明できる可能性がある。</p> <p>以上の研究は DNA 二重鎖切断修復における Smarcal1 蛋白質の機能の解明に貢献しシムケ免疫性骨形成不全症候群発症機構の研究に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 11 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			